

Abstracts. Budapest. Hungary. 1980. July 13-19.

10. Rodionov Yu.Ya. The Heart as a pivotal biological pump-oscillator. The cardiac level of animal organism's integration. Phenomenology, hypothesis, postulates and their significances. // XXXII Int. Congr of Physiological Sciences. Abstracts. Glasgow. Great Britain. 1993. August 1 – 6<sup>th</sup>.

11. Rodionov Yu. Ya., Shebeko V.I., Naumenko A.A., Yakhnovetz A.A. The heart as an energoinformational organizer of blood flow. The cardiac integration level. // XXXIII Int. Congr of Physiological Sciences. Abstracts. St.-Petersburg. Russia. 1997. P.60.19.

12. Родионов Ю.Я., Шебеко В.И., Наumenko А.А., Яхновец А.А. Кардиальный уровень интеграции животного организма: энергоинформационная организация кровотока и синхронизация функций в животном организме. // Проблемы интеграции функций в физиологии и медицине. (К 100-летию юбилею присуждения Нобелевской премии академику И.П. Павлову). Минск. 2004. С.334 – 336.

13. Noble D. The Music of Life. 2006.- OUP, Oxford.

14. Noble D. From the Hodgkin-Huxley axon to the virtual heart. // Journal of Physiology.- 2007.- 580.- p. 15 - 22.

15. Steinmetz M., Nickenig G., Werner N. Endothelial-Regenerating Cells. An Expanding Universe. // Hypertension.- 2010.- V.55.- p. 1 – 7.

## **СУЛЬФИД ВОДОРОДА (СЕРОВОДОРОД) – ЕЩЕ ОДИН УЧАСТНИК В «КОМПАНИИ» ГУМОРАЛЬНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ДРУГИХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ**

**Родионов Ю.Я., Шебеко В.И.**

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов  
медицинский университет», Беларусь*

Более 40 лет тому назад была выдвинута гипотеза об эссенциальной гипертензии как следствия первичной наследственной (врожденной) или приобретенной недостаточности гуморальной депрессорной системы [Родионов Ю.Я., 1969; 1974]. Реакция научной аудитории была вполне критичной, поскольку в те годы наиболее приемлемой среди советских клиницистов и патофизиологов считалась гипотеза Ланга-Мясникова. Экспериментальные исследования с

блокадой эндогенного биосинтеза простагландинов на собаках, кроликах и белых беспородных крысах, проведенных в нашей лаборатории, показали возможность развития устойчивого повышения артериального давления [1,2].

На этой основе позже в Институте кардиологии им. А.Л. Мясникова были разработаны даже две модели экспериментальной гипертензии путём блокады эндогенного биосинтеза простагландинов. Таким образом, к началу 80-х годов прошлого века было известно, что основными компонентами гуморальной депрессорной системы являются калликреин-кининовая система, система образования простагландинов депрессорного действия, а также менее мощные системы, поставляющие локально депрессорные сосудорасширяющие вещества. Неожиданно, в 1983 году американские исследователи Фурхготт и Завадский установили, что нормально функционирующий эндотелий необходим для адекватной сосудистой регуляции, так как способен освобождать некий «фактор релаксации гладких мышц эндотелиального происхождения».

По крайней мере, в условиях удаления эндотелия или его дисфункции развиваются преимущественные вазоконстрикторные реакции [3]. Сальвадору Монкаде и соавт., работавшим в исследовательской лаборатории фармацевтического концерна «Wellcome» в графстве Кент в Англии (эту лабораторию возглавлял Джон Вэйн, родом из г. Городка Витебской области!), удалось установить, что эндотелий вырабатывает мощный вазодилатор — монооксид азота, NO [4]. За это открытие Джона Вэйна удостоили Нобелевской премии, хотя сам Джон Вэйн благородно считал, что в большей мере эта премия принадлежит выдающемуся исследователю Сальвадору Монкаде.

Еще позже к NO добавился и CO (монооксид углерода). И, наконец, в 1996 году Абе и Кимура [5] установили, что H<sub>2</sub>S может играть роль эндогенного нейромодулятора. В последние 15 лет после публикации работы Абе и Кимуры удалось установить, что к семейству «газотрансмиттеров» (сигнальных молекул «газопередатчиков») прибавился и H<sub>2</sub>S. Роли сероводорода как естественного эндогенного фактора регуляции уже посвящено более 15 научных обзоров. В них отражена роль сероводорода не только как токсического экзогенного вещества, не только как вещества, отражающего степень гнилостного распада тканей, но и как эндогенного важного регулятора физиологических функций. Например, из обзора

[6] следует, что компания «Икария» (Ikaria, Seattle, WA, США) занялась разработкой «проблемы сероводорода» в целях коммерческого применения её научных результатов.

**Материал и методы исследования.** Источники образования  $H_2S$  в тканях и его биохимические свойства. Давно известно, что  $H_2S$  как газ является продуктом распада серосодержащих химических соединений биологического или техногенного происхождения при их распаде - гниении (запах «тухлых яиц»). Всем хорошо известны запахи из болот и сточных канав или канализации. Этими вопросами занимаются экологи и токсикологи, изучающие токсическое действие факторов окружающей среды и в том числе  $H_2S$ .

Эндогенное образование  $H_2S$  в тканях животного организма происходит главным образом из серосодержащего L-цистеина под действием двух энзимов: *цистатионин-β-синтазы* и *цистатионин-γ-лиазы*.

Известны ингибиторы синтеза  $H_2S$  с ограниченной селективностью по отношению к энзиматической активности *цистатионин-γ-лиазы* - β-цианаланин и D,L-пропаргилглицин. Эти ингибиторы имеют некоторые нежелательные побочные эффекты. Период полуудаления  $H_2S$  из биологических тканей и жидкостей около нескольких минут, а основные его метаболиты – это тиосульфат, сульфит и сульфат.

В водных растворах биологической жидкости при pH 7,4 около 30-33%  $H_2S$  находится в недиссоциированной форме сероводорода. Остальные 67-70%  $H_2S$  диссоциированы на  $H^+$  и  $HS^-$ , т.е. протон и ион гидросульфида. В свою очередь,  $HS^-$  может диссоциировать на  $H^+$  и  $S^{2-}$  - сульфидный анион, если водная среда становится очень щелочной, чего в животном организме практически не бывает. Подобно NO и CO,  $H_2S$  липофилен и легко проникает через клеточные мембраны, хотя и хуже, чем первые две молекулы.

Содержание  $H_2S$  в сыворотке крови и в тканях около 50  $\mu M$ . В мозговой ткани концентрация  $H_2S$  более чем в три раза выше сывороточной концентрации, что может рассматриваться как коцентрация на грани токсической дозы.  $H_2S$  обладает свойством неспецифического «молекулярного мусорщика-scavenger» для различного рода свободных радикалов, и свойством сильного активатора гемоксигеназы-1. В некоторых концентрациях  $H_2S$  является мощным патогенным

раздражителем – ирритантом верхних дыхательных путей и лёгких, а также более сильным, чем цианиды ядом для цитохром-с-оксидазы митохондрий.  $H_2S$  может образоваться при попадании в организм некоторых соединений типа сульфида натрия, дисульфида натрия или  $NaHS$ , или при применении серосодержащих мазей в дерматологической практике.

Синтез  $H_2S$  во многих тканях происходит с высокой интенсивностью, в особенности в мозгу, печени и почках. Субстратом для эндогенного синтеза  $H_2S$  является L-цистеин, который образуется из L-метионина посредством процесса переноса серы – транссульфурирования – на гомоцистеин. Описано два пути катаболизма цистеина.

На одном пути цистеиндиоксигеназа окисляет сульфгидрильную группу цистеина. Образуется сульфинат цистеина, который может превращаться в гипотаурин путём декарбоксилирования, либо превращаться в пируват и сульфит, последовательно окисляющийся сульфитоксидазой в сульфат. На другом пути происходит десульфгидрирование. Атом серы удаляется из цистеина без его окисления и образуется  $H_2S$ . Этот процесс могут катализировать *цистатионин-β-синтаза* и *цистатионин-γ-лиаза*, *Цистатионин-γ-лиаза* обеспечивает превращение цистеиндисульфида в тиоцистеин, пируват и аммоний. После этого тиоцистеин неэнзиматически распадается на цистеин и  $H_2S$ . Продукция  $H_2S$  с участием *цистатионин-β-синтазы*, вероятно, происходит при конденсации гомоцистеина и цистеина. Формируется цистатионин и освобождается при этом молекула  $H_2S$ .

Сложная и пока ещё не вполне изученная регуляция продукции  $H_2S$  с участием энзимов, например, в мозговой ткани включает в эти процессы активность глутаматных рецепторов AMPA (α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изооксазолпропионат) и NMDA (N-метил D-аспартат).

Опуская детали этих механизмов, отметим, что катаболизм  $H_2S$  ещё хуже изучен, чем описанные выше реакции.

#### *Механизмы проведения сигналов с участием $H_2S$*

Перечислим лишь наиболее изученные механизмы: стимуляция  $K_{ATP}$ -каналов в миокарде, в кровеносных сосудах, в нейронах, в клетках каротидного синуса, в клетках толстого кишечника и β-клетках поджелудочной железы. Возможно, и другие

ионно-транспортные каналы участвуют в физиологических эффектах  $H_2S$ .  $H_2S$  участвует в вазодилатации артериальной системы печени через активацию  $Ca^{2+}$ -каналов при расстройствах портального кровотока. Глибенкламид может смягчать вызванное  $H_2S$  увеличение сопротивления кровотоку в артериальной системе печени.

Сложность реакций в регуляции печеночного кровообращения выявляется, в частности, под действием ингибиторов *цистатионин-γ-лиазы*, которые резко ограничивают диапазон компенсаторных реакций в «rete mirabile» печеночного кровообращения. Сероводород сохраняет SH-группы белков в восстановленном состоянии, стимулирует транспорт цистеина в клетки, а также синтез восстановленного глутатиона.  $H_2S$  стимулирует аденилатциклазу и реакции свободных радикалов с образованием реактивных форм кислорода и азота.

**Результаты и их обсуждение.** Сероводород стимулирует активность киназ, регулируемых экстраклеточными сигналами (ERK). Он может также ингибировать активность ERK и индуцируемую NO-синтазу.  $H_2S$  активирует экспрессию гемоксигеназы и продукцию CO.  $H_2S$  может стимулировать или ингибировать iNOS, увеличивать содержание внутриклеточного кальция и стимулировать TRPV-1, т.е. «ваниллоидный рецептор-1 переходного (быстрого или временного) рецепторного потенциала». TRPV-1 – это неселективный катионный канал с высокой проницаемостью к ионам  $Ca^{2+}$ . Этот канал может активироваться различными физическими и химическими стимулами: капсаицином, 12-HPETE, анандамидом, N-арахидоноилдофамином, а также высокой температурой или низким pH.

***$H_2S$  в некоторых физиологических и патофизиологических условиях и его «терапевтический потенциал»***

Сероводород, NO и CO составляют семейство легко проникаемых мембраны клеток медиаторов – «газотрансмиттеров». В микромолярных количествах  $H_2S$  проявляет цитопротективное антинекротическое или антиапоптотическое действие.  $H_2S$  может усилить эффекты таких антиоксидантов как N-ацетилцистеин, глутатион и супероксиддисмутаза.

Сероводород может индуцировать активацию генов, кодирующих

гемоксигеназу-1, с противовоспалительным и цитопротективным эффектом. Он способствует вазорелаксации и артериальной гипотензии.  $H_2S$  проявляет свойства «фактора релаксации сосудов эндотелиального происхождения». Продолжаются исследования роли  $H_2S$  в патогенезе болезней ЦНС и периферической нервной системы; в патологии сердечно-сосудистой системы – артериальной гипертензии, атеросклероза, болезней миокарда, пульмонарной гипертензии; в патогенезе воспаления, сепсиса и различных видов шока; в патогенезе сахарного диабета и болезней желудочно-кишечного тракта. Исследуются вопросы фармакологического воздействия на механизмы синтеза  $H_2S$ . Способность  $H_2S$  вызывать вазоконстрикцию или вазодилатацию зависит от степени оксигенации тканей, т.е. от местной концентрации или напряжения  $O_2$ .

$H_2S$  в высоких, микромолярных или миллимолярных, концентрациях обладает цитотоксическим действием. Подавляет содержание глутатиона, формирует реактивные свободные радикалы, освобождает ионы железа из внутриклеточных источников. В малых дозах (пикомолярные и наномолярные концентрации)  $H_2S$  проявляет цитопротективное и антиапоптотическое, антинекротическое действие. Экспериментально доказано, что проапоптотическое действие  $H_2S$  определяется функциональными свойствами и видом клеток.

Открытие сложной роли  $H_2S$  в биологической и физиологической регуляции поставило множество вопросов исследовательского характера, в том числе и в отношении разработки подходов к фармакологическим влияниям на систему продукции  $H_2S$  и механизмы его действия

Так, основываясь на положении о том, что при шоке различной этиологии, при воспалении и сепсисе вторично возникает «мультиорганная недостаточность», предлагается рассматривать её происхождение как проявление «адаптационной реакции замедления или снижения интенсивности метаболизма» для биологически целесообразного сохранения гомеостаза АТФ [5]. Полагают, что  $H_2S$  играет важную роль в механизмах введения животных в эстивацию («летнюю спячку»), что известно для некоторых рыб и амфибий, или в гибернацию («зимнюю спячку»). В истинную зимнюю спячку, как известно, впадают насекомоядные животные – землеройки: ежи, грызуны – сурки, суслики, хомяки, сони; насекомоядные летучие мыши и некоторые птицы. Однако, многие

животные, впадающие в «зимнюю спячку» находятся в состоянии оцепенения, продолжительного сна или псевдоспячки. Некоторые животные впадают в подобные состояния при сильных стрессовых реакциях и замирают. Эти случаи описываются в английской терминологии как «suspended animation».

Путем торможения митохондриального дыхания под действием  $H_2S$ , возможно, регулируется сниженное потребление кислорода клетками и тканями и общее торможение метаболических процессов. Возможно, в целях выживания организма под действием сильных стрессоров могут также включаться физиологические механизмы, подобные таковым при состоянии «suspended animation».

**Заключение.** Итак, гуморальная депрессорная система, составляющая основной противовес долговременно действующим стрессорным нейрогуморальным факторам в сложной констелляции механизмов регуляции артериального давления, пополнилась механизмом продукции  $H_2S$  как вазодилатора. Это означает – медико-биологическая наука находится на пороге нового исследовательского, если не «бума», то валового потока научных разработок, направленных не только на выяснение всех аспектов физиологической и патофизиологической роли  $H_2S$ , но и с надеждой внедрения научных результатов в терапевтическую и коммерческую практику.

#### **Литература:**

1. Родионов Ю.Я. К проблеме патогенеза эссенциальной гипертонии (о возможной первичной недостаточности гуморального депрессорного механизма).// Успехи физиол. наук - 1974, Т 5, № 4, с.146-159.
2. Родионов Ю.Я., Родионов В.Я., Мануганова Т.Н. Роль простагландинов в регуляции артериального давления.// Кардиология. - 1977, № 10, с.89-92.
3. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. Витебск, 1999.
4. Moncada S., Higgs E.A. Nitric oxide and vascular endothelium.// Handbook of Experimental Pharmacol. - 2006. V 176, p.213-254.
5. Abe K., Kimura H. The possible role of hydrogen sulfide as an endogenous neuromodulator.// J. Neurosci. - 1996, V 16, p.1066-1071.
6. Wagner F., Asfar P., Calzia E., Rademacher P., Szabó C. Bench-to-bedside review: hydrogen sulfide – the third gaseous transmitter: applications for critical care. // Critical Care. – 2009, V13, p.213-222.